

НЕТРАДИЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНА

*Дорошенко А.С., Солодков А.П., Шебеко В.И.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Традиционно препараты N-ацетил-L-цистеина (НАС) используются в клинике как активные муколитические и отхаркивающие препараты при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся обра-

зованием густого секрета. Кроме того, НАС известен в качестве основного антидота при передозировке парацетамола [14,17].

В настоящее время интерес исследователей и клиницистов привлекают другие свойства этого соединения. В последние десятилетия было показано, что НАС оказывает выраженное антиоксидантное, антитоксическое, иммуномодулирующее действие, а также влияет на тонус сосудов и сократительную функцию миокарда.

НАС предупреждает развитие инсулинорезистентности и артериальной гипертензии у крыс при их кормлении фруктозой, а также восстанавливает чувствительность к нитратам [2, 18]. Он также способен уменьшать воспаление при хронических обструктивных заболеваниях легких при прямом ингибировании провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B и блокировать индуцибельную форму NO-синтазы, посредством увеличения продукции провоспалительных цитокинов и ингибировании NF- κ B [1]. НАС защищает клетки, в частности олигодендроциты и фибробласты, от апоптоза вследствие влияния различных неблагоприятных факторов например, от избытка фактора некроза опухолей. Также в эксперименте установлено, что прием препарата полностью предотвращал индуцированную программированную смерть клеток эндотелия сосудов [15]. Эти результаты открывают перспективы применения НАС при патологических процессах, оказывающих неблагоприятное действие на внутреннюю стенку сосудов (например, токсемия любого генеза) [13]. По данным K. Erkkila и соавторов, антиоксидантная защита играет важную роль в регуляции программированной клеточной смерти, даже если эта смерть индуцирована неокислительными стимулами, как например, при идиопатической олигоспермии [7]. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что применение НАС снижает действие ареколина, канцерогенного вещества [5]. Дополнительные данные, подтверждающие эффективность НАС при различных нарушениях функции внутренних органов (в данном случае— при гепаторенальном синдроме), приведены S.Holt и соавторами [11]. Авторы отмечают, что применение НАС улучшает функцию почек. В эксперименте на крысах линии Sprague–Dawley также установлено, что НАС значительно снижает нефротоксичность циклоспорина, связанную с ухудшением кровоснабжения почек и накоплением в почечной ткани АФК [19].

Применение НАС увеличивает длительность жизни и процент выживших крыс, которых подвергали воздействию паров ртути [12]. Применение препарата снижало содержание ртути в крови и легочной ткани, активность легочной супероксиддисмутазы (антиоксидантный эффект). Были выявлены протективные свойства НАС при нефроток-

сичности, вызванной хлоридом ртути. Также отмечено, что применение NAC значительно снижает содержание ртути в тканях печени [10, 14]. Кроме того, обнаружены хелатные свойства NAC при проведении гемодиализа у пациентов с отравлением ртутью. Его эффективность применительно к ртути была наиболее высокой по сравнению с другими десятью широко применяемыми для гемодиализа хелатными агентами. Через 90 мин после проведения гемодиализа содержание ртути в перфузате снижалось на 73% [9]. NAC защищает клетки организма свободных радикалов как путем прямой реакции с ними, так и поставляя цистеин для синтеза глутатиона, что обеспечивает его высокую эффективность при радиационном поражении организма и при развитии СПИДА [6].

Препарат способствует усилению иммунного ответа и вызывает глутатионзависимый р53-зависимый апоптоз раковых клеток, а также улучшает функцию и стимулирует рост Т-лимфоцитов [2,8].

NAC оказывает не только непосредственное, но и косвенное влияние на иммунитет. В одном из исследований, например, отмечено его индуцирующее влияние при лечении интерфероном больных вирусным гепатитом С [3]. И еще одна потенциальная область применения NAC. Данные экспериментальных исследований на мышах позволили предположить целесообразность применения NAC при цитокинопосредованных заболеваниях, в частности артрите [20].

Кроме того, NAC предупреждает нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у спонтанно-гипертензивных крыс [4], восстанавливает NO-зависимое расслабление сосудов при экспериментальной сердечной недостаточности [12] и является эффективным средством, ограничивающим нарушения тонуса коронарных сосудов, обусловленные тяжелой кровопотерей [16].

Выполненными нами исследованиями было установлено, что предварительное введение NAC восстанавливает регуляторную роль супероксид-анионов в изолированных сердцах крыс, перенесших кратковременный и длительный стресс и предупреждает наблюдающееся в этих состояниях уменьшение содержания восстановленного глутатиона, окисление сульфгидрильных групп белковых молекул, активацию глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в миокарде, тиол/дисульфидного соотношения в эритроцитах, а также возникновение постстрессорного снижения максимального гиперемического коронарного потока при кратковременном и снижении тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда при длительном стрессе [1].

Таким образом, NAC в настоящее время может быть рекомендован для дальнейшего исследования в клинике как препарат выбора для осуществления неспецифической детоксикации и поддержания нормального уровня противooksидательной защиты организма, также как профилактор стресс-индуцированных нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, и вещество способствующее преодолению инсулин- и нитратрезистентности.

Литература:

1. Остроумова М.Н., Коваленко И.Г., Берштейн Л.М. Возможность использования N-NAC в профилактике рака. Эксперим. онкология. 1994, № 16. – С. 96–101.
2. Солодков А.П., Дорошенко А.С., Шебеко В.И., Щербинин И.Ю. Эндотелий, ауторегуляция коронарных сосудов и стресс // Вестник Фонда фундаментальных исследований. – Минск, 2005. -№1. – С.84-99.
3. Beloqui O, Prieto J, Suarez M. et al. N-acetylcysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. J. Interferon Res., 1993 - № 13 P. 279–282.
4. Cabassi A, Bouchard J, Dumont E.C. et al. Effects of N-acetylcysteine in a rat model of ischemia and reperfusion injury // J. Hypertens.-2001.-Vol.18, №2. - P.187-196.
5. Chatterjee A., Deb S. Genotoxic effect of arecoline given either by the peritoneal or oral route in murine bone marrow cells and the influence of N-acetylcysteine. Cancer Lett, 1999. - Vol.139, № 1. - P.23–31.
6. Droge W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: a rationale for the treatment with N-acetylcysteine. Pharmacology, 2002 Vol 46, - P.61–65.
7. Erkkila K., Hirvonen V., Wuokko E., Parvinen M., Dunkel L. N-acetyl-L-cysteine inhibits apoptosis in human male germ cells in vitro. J. Clin. Endocr. Metab., (1998) Vol.83, №7. - P.2523–2531.
8. Eylar E., Rivera-Quinones C., Molina C., Baez I., Molina F., Mercado C.M. N-acetylcysteine enhances T cell functions and T cell growth in culture. Immunology, 1993. Vol.5, №1. - P.97–101.
9. Ferguson C.L., Cantilena L.R. Jr. Mercury clearance from human plasma during in vitro dialysis: screening systems for chelating agents. J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1992, Issue/Part/Suppl., 3.
10. Girardi G., Elias M.M. Effectiveness of N-acetylcysteine in protecting against mercuricchloride-induced nephrotoxicity. Toxicology Date of Pub., 1991. 8: Issue/Part/Suppl., 2.
11. Holt S., Goodier D., Marlev R., Patch D., Burroughs A., Fernando B., Harry D., Moore K. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. Lancet, 1999, Vol.353(9149). - P.294–295.
12. Kostic M.M., Schrader J. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in the guinea pig heart // Circul. Res.-1992.-Vol.70, № 1.-P.208-212.
13. Lindner H., Holier E., Erd B., Multhoff G., Schreglmann M., Klauke I., Schultz-Hector S., Eissner G. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines. Blood, 1997, Vol.89 №6. - P.1931–1938

14. Livardjani F., Lediga M., Koppa P. et al. Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: effect of N-acetylcysteine treatment. *Toxicology*, 1991, Vol. 66. - P.289–295.
15. Mayer M., Noble M. N-acetyl-L-cysteine is a pluripotent protector against cell death and enhancer of trophic factor-mediated cell survival in vitro. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1994, Vol.91 №16 - P.7496–7500.
16. N-acetylcysteine immobilization stress attenuate dysregulation of the endothelium-dependent coronary vascular tone induced by acute hemorrhage / Belyeva L.Eu., Shebeko V.I., Solodkov A.P. // EDHF 2002 / Ed.by P.Vanhoutte.-Taylor & Francis.-P.156-164.
17. Prescott L.F., Park J., Ballantyne A., Adriaenssens V., Proudfoot A.T. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*, 1977, Vol.2(8035). - P.432–434.
18. Song D, Hutchings S, Pang CC. Chronic N-acetylcysteine prevents fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Eur J Pharmacol*. 2005 Jan 31; Vol.508, №1-3. - P.205-210
19. Tiriq M., Morais C., Sobki S., Al Sulaiman M., Al Khader A. N-acetylcysteine attenuates cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999 – Vol. 14, №4. - P.923–929.
20. Tsuji F., Miyake Y., Aono H., Kawashima Y., Mita S. Effects of buallamine and N-acetyl-L-cysteine on cytokine production and collagen-induced arthritis (CIA). *Clin. Exp. Immunol.*, 1999 - Vol. 115 №1 - P.26–31.